



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60362 (13) C2

(51) 7 C07D243/14, 243/24, 243/26,

A61K31/5513

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 3-АЦИЛОКСИ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНУ

1

2

(21) 2000116597

(22) 22 11 2000

(24) 15 10 2003

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.

(72) Андронаті Кирил Серпійович, Редер Анатолій
Семенович, Стельмах Ігор Борисович(73) ВІДКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО "СУ-
МІСНЕ УКРАЇНСЬКО-БЕЛЬГІЙСЬКЕ ХІМІЧНЕ
ПІДПРИЄМСТВО", ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ
ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕ-
МІЇ НАУК УКРАЇНИ

(56) SU, 1 828 645, 10 01 1996

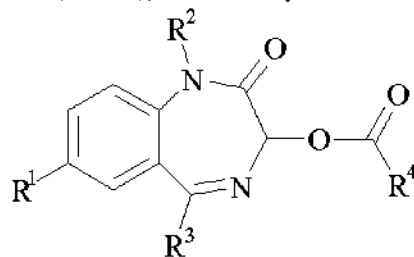
US, 4 487 771, 11 12 1984

US, 4 065 451, 27 12 1977

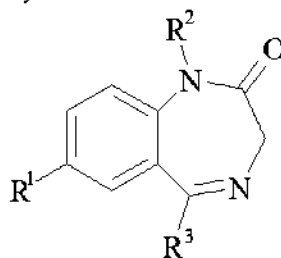
US, 5 175 159, 29 12 1992

US, 3 903 276, 02 09 1975

US, 4 560 684, 24 12 1985

(57) 1 Спосіб одержання 3-ацилокси-1,2-дигідро-
3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону загальної формули

де $R^1 = \text{H, Br, Cl, NO}_2$, $R^2 = \text{H, CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, орто-
 ClC_6H_4 , мета- ClCC_6H_4 , пара- ClC_6H_4 , орто- BrC_6H_4 ,
мета- BrC_6H_4 , $R^4 = \text{CH}_3$, C_2H_5 ,
що передбачає обробку реагентами вихідного 1,2-
дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону загальної фор-
мули



де $R^1 = \text{H, Br, Cl, NO}_2$, $R^2 = \text{H, CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, орто-
 ClC_6H_4 , мета- ClCC_6H_4 , пара- ClC_6H_4 , орто- BrC_6H_4 ,
мета- BrC_6H_4 , який відрізняється тим, що відпові-
дний вихідний 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он
обробляють сумішшю N-хлор- або N-
бромсукциніміду та ацетату або пропionату натрію
в середовищі оцтової або пропionової кислоти
2 Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що вихі-
дний 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, N-хлор-
або N-бромсукцинімід та ацетат або пропionат
натрію беруть у співвідношенні, що дорівнює 1:2:2,
а обробку здійснюють при 80-100°C

Винахід відноситься до органічної хімії, зокре-
ма до технології одержання похідних, які засто-
совуються у синтезі речовин бенздіазепінового ряду,
що мають снодійну, седативну і транквілізуючу
активність

Найближчим до заявляемого є спосіб одер-
жання 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)-феніл-1,2-
дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, у відповідності з
яким суміш 43г (0,013 моль) 7-бром-5-(о-
хлор)-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону,
100мл оцтової кислоти та 145мл 33%-го розчину
пероксиду водню нагрівали до 70°C і при перемі-
шуванні витримували протягом 2-5 годин, після
чого охолоджували до кімнатної температури і

виливали у чотирикратний об'єм води при інтен-
сивному перемішуванні. Осад, який випав, відфільт-
ровували і промивали водою до pH 7,0. Висуше-
ний на повітрі продукт перекристалізували з 1,4-
діоксану. Одержали 3,35г (71%) 7-бром-5-(о-
хлор)-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он 4-
оксиду, який уявляє собою безкольорові кристали,
температура плавлення 249-251°C

Після цього 10,95г (0,03 моль) отриманого та-
ким чином 7-бром-5-(о-хлор)-феніл-1,2-дигідро-3Н-
1,4-бенздіазепін-2-ону 4-оксиду розчинювали у
40мл оцтового ангідриду і нагрівали при 100°C
протягом 40 хвилин

Осадок, який випав, відфільтровували, проми-

(13) C2

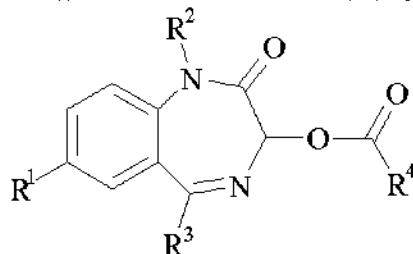
(11) 60362

(19) UA

вали водою і висушували на повітрі. Вихід 10,9г (91%), безкольорові кристали, температура плавлення 288-290°C (див. Андронати С.А. і др. Синтез, структура і свойства эфиров 3-оксибензапепсама, Украинский химический журнал, 1994 г., т. 60, №10, с.с. 712-718).

Даний спосіб обрано прототипом. Прототип співпадає з винаходом у тому, що в обох способах використовується 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, який піддають обробці реагентами. Але відомий спосіб досить складний, тому що передбачає дві стадії: на першій стадії одержують проміжний 7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он 4-оксид, а на другій стадії одержують цільовий продукт з проміжної речовини. Внаслідок цього збільшується і тривалість способу. Крім того, в статті наведено приклад синтезу тільки однієї речовини, а саме 3-ацетокси-7-бром-5-(о-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону.

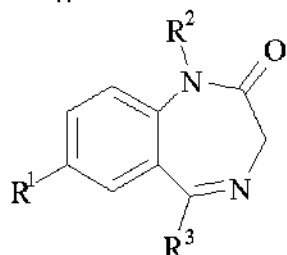
В основу винаходу поставлено задачу в способі одержання 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули



де $R^1 = \text{H, Br, Cl, NO}_2$, $R^2 = \text{H, CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{o-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{m-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{p-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{o-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{m-BrC}_6\text{H}_4$, $R^4 = \text{CH}_3$, C_2H_5 ,

за рахунок зміни шляху реакції, забезпечити спрощення і прискорення процесу, а також можливість одержання більшої кількості речовини.

Поставлена задача вирішена у способі одержання 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули I, що передбачає обробку реагентами вихідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули



де $R^1 = \text{H, Br, Cl, NO}_2$, $R^2 = \text{H, CH}_3$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{o-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{m-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{p-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{o-BrC}_6\text{H}_4$, $\text{m-BrC}_6\text{H}_4$

тим, що відповідні вихідні 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они обробляють сумішшю N-хлор- або N-бромсукциніміду та ацетату або пропіонату натрію в середовищі оцтової або пропіонової кислоти.

Крім того, вихідні 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они, N-хлор- або N-бромсукциніміду та ацетату або пропіонату натрію беруть у співвідношенні рівному 1:2:2, а обробку здійснюють при 80-100°C.

Новим у винаході, що заявляється є те, що ви-

хідні 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они обробляють сумішшю N-хлор- або N-бромсукциніміду та ацетату або пропіонату натрію в середовищі оцтової кислоти.

Новизна також полягає у співвідношенні реагентів і температури проведення реакції. Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю заявлених ознак і досягнутим результатом можна пояснити наступним.

На відмінність від прототипу в заявляемому способі цільові продукти одержують в одну стадію, виключивши стадію одержання проміжних 4-оксидів 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Зміна шляху реакції (одержання цільових продуктів безпосередньо з вихідних) приводить до спрощення технології (за рахунок виключення однієї стадії), а також прискорення процесу.

Це стало можливим за рахунок того, що в одній технологічній стадії проходять дві хімічні реакції, а саме, утворення 3-хлор- або 3-бром-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів та взаємодія їх з ацетатом або пропіонатом натрію.

Умови проведення процесу підібрані експериментально і пояснюються наступним. Синтез при температурі нижче 80°C приводить до зниження виходу цільового продукту через неповне протікання процесу. Підвищення температури більш 90°C також приводить до зменшення виходу цільового продукту внаслідок утворення побічних продуктів.

Зменшення кількості реагентів (N-хлор- або N-бромсукциніміду та ацетату, або пропіонату натрію), також приводить до зменшення виходу цільового продукту. Крім того збільшується тривалість процесу. Збільшення кількості вказаних реагентів не приводить до збільшення виходу.

Крім того, сукупність ознак, що заявляється, дозволяє одержати не одну сполуку, як у прототипі, а набір представників 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, які раніше таким шляхом не одержували.

З науково-технічної і патентної літератури не можливо було передбачити, що за рахунок обробки вихідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів сумішшю вказаних реагентів можна провести процес в одну стадію і отримати вказаний набір сполук.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Суміш одного з вихідних 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів з N-хлор- або N-хлорсукцинімідом та ацетатом або пропіонатом натрію у середовищі льодяної оцтової або пропіонової кислоти нагрівають на водяній бані при 80-100°C та інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш витримують при вказаній температурі протягом 45 хвилин. Після цього суміш охолоджують до кімнатної температури, а осад відфільтровують. Цільовий продукт, який випав в осад, промивають водою до нейтральної реакції і сушать на відкритому повітрі.

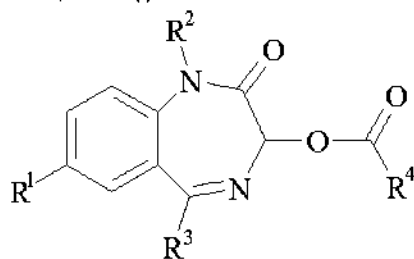
Приклад 1. 3-Ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он. Суміш 20г (0,084 моль) 7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, 22,8г (0,128 моль) N-бромсукциніміду і 10,5г (0,128 моль) безводного ацетату натрію в 50мл льодяної оцтової кислоти

нагрівали при інтенсивному перемішуванні до 90-95°C. Суміш витримували при вказаній температурі протягом 45 хвилин, після чого охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, який випав в осад. Осад промивали водою від оцтової кислоти до нейтральної реакції і висушували на повітрі. Вихід 22г (92%), температура плавлення 237-239°C.

Приклади 2-13 ілюструють одержання цільових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів з різними значеннями R¹, R², R³ та R⁴. Умови проведення процесу відповідали Прикладу 1.

Дані наведені в Таблиці

Характеристика і вихід 3-ацилокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули



з різними значеннями R¹, R², R³

Таблиця

№№ п п	Вихідні 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они			Суміш реагентів			
	R ¹	R ²	R ³	галогенуючий агент		ацилюючий агент	
				N-хлор-сукцинімід	N-бром-сукцинімід	ацетат натрію	пропіонат натрію
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Br	H	C ₆ H ₅	-	+	+	-
2	Br	CH ₃	C ₆ H ₅	-	+	+	-
3	Br	H	o-ClC ₆ H ₄	+	-	+	-
4	Br	CH ₃	o-ClC ₆ H ₄	+	-	+	-
5	Br	H	o-ClC ₆ H ₄	+	-	-	+
6	Br	H	m-ClC ₆ H ₄	+	-	+	-
7	Br	H	n-ClC ₆ H ₄	+	-	+	-
8	Br	H	o-BrC ₆ H ₄	-	+	+	-
9	Br	H	m-BrC ₆ H ₄	-	+	+	-
10	Cl	H	o-ClC ₆ H ₄	-	+	+	-
11	NO ₂	H	C ₆ H ₅	+	-	+	-
12	H	H	C ₆ H ₅	+	-	+	-
13	H	CH ₃	C ₆ H ₅	+	-	+	-

Таблиця (продовження)

№№ п п	Розчинник		Т пл, °C	Вихід, %
	оцтова кислота	пропіонова кислота		
	9	10	11	12
1	+	-	237-239	92
2	+	-	267-268	88,2
3	+	-	281-282	97,9
4	+	-	200-202	89,5
5	-	+	263-264	85,6
6	+	-	268-269	90
7	+	-	278-280	95,6
8	+	-	281-282	88
9	+	-	267-268	90,5
10	+	-	260-262	77
11	+	-	301-302	83,5
12	+	-	228-230	91
13	+	-	182-183	87,3